

Criptococosis cutánea primaria diseminada en un paciente con VIH

Primary cutaneous cryptococcosis disseminated in a patient with HIV.

Atziry Sarahí Urtuzuástegui-Gastélum,¹ Maradí Zumara Rubio-Rodríguez,² Carlos Benjamín González-Alvarado,³ Caris Laodice Chávez-Vega³

Resumen

Cryptococcus neoformans y *Cryptococcus gatti* son levaduras encapsuladas que originan una infección micótica llamada criptococosis, con efecto creciente en inmunodeprimidos, especialmente en los portadores de virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Aunque la mayor parte de las lesiones criptocócicas de la piel son el resultado de una infección diseminada del pulmón o el sistema nervioso central, también pueden ocurrir infecciones cutáneas primarias por inoculación directa. La forma secundaria puede diferenciarse por un pequeño centro hemorrágico en la lesión y evolución rápida de las pápulas umbilicadas concomitante con otras manifestaciones sistémicas según el sitio primario de infección. En este trabajo se comunica el caso de un paciente que tuvo criptococosis cutánea primaria posterior a contusión (inoculación directa) representada por una úlcera que formó una costra hemática y dos meses después acudió a urgencias con deterioro del estado neurológico donde se diagnosticó diseminación al sistema nervioso central, así como lesiones sugerentes de criptococosis cutánea secundaria, con grado de inmunodepresión severa por infección por VIH. Se revisa el tema y se comunica el caso por su forma clínica excepcional.

PALABRAS CLAVE: Micosis; criptococosis; *Cryptococcus neoformans*; infecciones por VIH; sistema nervioso; reconstitución inmunitaria; piel.

Abstract

Cryptococcus neoformans and *Cryptococcus gatti* are encapsulated yeasts that cause a fungal infection called cryptococcosis, with an increasing impact on immunosuppressed, especially in carriers of human immunodeficiency virus (HIV). Although most of cryptococcal skin lesions are the result of a disseminated infection of the lung or central nervous system, primary cutaneous cryptococcal infections can also occur through direct inoculation. The secondary form can be differentiated by a small hemorrhagic center in the lesion and a rapid onset of umbilicated papules associated with other systemic manifestations according to the primary site of infection. This paper reports the case of a male patient who presented primary cutaneous cryptococcosis after bruising (direct inoculation) represented by an ulcer that formed a hematic crust and two months later patient attended to the emergency room with deterioration of the neurological state diagnosing dissemination to the central nervous system as well as lesions suggestive of secondary cutaneous cryptococcosis, with a degree of severe immunocompromise by HIV. A review of the subject and case report is made due to its exceptional clinical form.

KEYWORDS: Mycosis; Cryptococcosis; *Cryptococcus neoformans*; HIV infection; Nervous system; Immune reconstitution; Skin.

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Médico dermatólogo adscrito.

³ Médico residente de Medicina Interna. Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, Culiacán, Sinaloa, México.

Recibido: agosto 2018

Aceptado: octubre 2018

Correspondencia

Atziry Sarahí Urtuzuástegui Gastélum
atzirysarahi@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Urtuzuástegui-Gastélum AS, Rubio-Rodríguez MZ, González-Alvarado CB, Chávez-Vega CL. Criptococosis cutánea primaria diseminada en un paciente con VIH. Dermatol Rev Mex. 2019 septiembre-octubre;63(5):495-503.

ANTECEDENTES

El primer reporte de criptococosis cutánea lo describieron en 1894 Busse y Bushke; es una micosis sistémica que ha ido en aumento y afecta a pacientes inmunodeprimidos en el mayor porcentaje de los casos. Su diseminación depende del grado de afectación inmunológica; sin embargo, se han reportado casos en pacientes inmunocompetentes. Es causada por el complejo *Cryptococcus*, del que se han encontrado diferentes especies, *C. neoformans* y *C. gatti* son los identificados con más frecuencia; estas levaduras basidiomicetes encapsuladas pertenecen a la familia *Tremellaceae*, que pueden subclasificarse en cinco serotipos según su reacción de aglutinación capsular.^{1,2} Se ha aislado en la vegetación en descomposición y en las palomas; sin embargo, éstas no se infectan. Los criptococos en el suelo o en detritos vegetales son eliminados del ambiente por acción de la intemperie, especialmente los rayos solares y microorganismos como bacterias y amibas, pero los criptococos acumulados en cobertizos pueden permanecer viables durante varios años, permitiendo que estos hábitats actúen como fuentes importantes para la dispersión de levaduras desecadas, también infecciosas. Desde los primeros reportes de infección por *C. gatti* se ha asociado con la exposición a ciertos árboles, en particular con dos especies de eucaliptos australianos.³

Por lo general, la puerta de entrada es por vía respiratoria y posteriormente se disemina por vía hematógena, principalmente el sistema nervioso central, y se ha aislado de forma cutánea primaria hasta en 10% de los pacientes con VIH, representada por pápulas, púrpura, úlceras, celulitis, placas superficiales, abscesos y tractos sinusales que se localizan con frecuencia en la cabeza, el cuello y las extremidades inferiores.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años de edad con antecedente de tabaquismo con índice tabáquico de 96 cajetillas/año y relaciones sexuales de riesgo desde hacía un año. Inició su padecimiento un mes previo a su ingreso con cefalea generalizada y crisis convulsivas tónico-clónicas, motivo por el que se hospitalizó e inició protocolo de estudio. Durante la exploración física dermatológica se encontró una dermatosis que afectaba el tronco en la cara posterior y las extremidades superiores en el tercio proximal e inferiores en la región pretibial izquierda, diseminada y con tendencia a la simetría, constituida por pápulas umbilicadas con depresión central con costra hemorrágica en la superficie, de aspecto moluscoide, bordes precisos de 0.1-0.3 cm de diámetro en estadios evolutivos irregulares (**Figura 1**), además de una costra hemática de bordes bien definidos y forma irregular con eritema perilesional de 1.5 cm en su eje más largo de evolución crónica (**Figura 2**). Al interrogatorio directo el paciente refirió que hacía tres meses sufrió traumatismo en la región anterior de la pierna izquierda con un mueble de madera y tuvo excoriación que en el periodo de una semana evolucionó a úlcera y progresó a la lesión descrita (costra hemática). En la punción lumbar se observaron en el líquido cefalorraquídeo levaduras con cápsula gemante en tinta china y se cultivó en agar Sabouraud (**Figura 3**). En la biopsia de piel se observaron múltiples formas levaduriformes con una cápsula gruesa en tinción de PAS y Grocott (**Figura 4**). Se detectó infección por VIH mediante ELISA con resultado positivo en dos muestras y subpoblación de linfocitos CD4+ de 0.6% (intervalo normal: 24-56%) cuenta total de 2/μL y CD8+ cuenta total 100/μL, tuvo carga viral para VIH de 2737 cop/mL y antígeno de *Cryptococcus neoformans* 81.3 UE/mL. Por tal motivo se dio tratamiento con anfotericina B desoxicolato 50 mg vía IV cada 24 h (1 mg/kg/día). Durante la fase de inducción del tratamiento, el paciente inició con



Figura 1. Pápulas umbilicadas con depresión central con costra hemorrágica en la superficie, de aspecto moluscoide, bordes precisos que van de 0.1-0.3 cm de diámetro en estadios evolutivos irregulares.

disnea y tos sin expectoración, así como con datos radiológicos compatibles con neumonía de patrón atípico y falleció tres días después por insuficiencia orgánica múltiple.

DISCUSIÓN

El ciclo de vida de *C. neoformans* implica formas asexuales y sexuales. La forma asexual (estado anamorfo o mitospórico) existe como levadura (forma redonda u ovalada de 4-6 μm de diámetro) y se reproduce por gemación; la forma sexual (estado teleomorfo) es el resultado del cocultivo de levadura (no se han encontrado en la naturaleza) que consiste en hifas dicarióticas que contienen conexiones de

abrazadera.³ *C. neoformans* y *C. gattii* tienen una cápsula cuyo grosor puede variar y está compuesta de polisacáridos, principalmente glucoronoxilomanano (90-95%), galactoxilomanano (5-8%) y manoproteínas en menor proporción (< 1%).¹ Los factores de virulencia conocidos son: su cápsula con propiedades antifagocíticas, la enzima fenoloxidasas que cataliza un paso en la conversión de compuestos fenólicos en melanina y su capacidad para degradar las catecolaminas, lo que la puede proteger de los efectos tóxicos de la dopamina en el sistema nervioso central.⁴⁻⁶ Los estudios de la patogénesis de la infección por *C. gattii* son limitados; el resultado de la infección está determinado por un conjunto complejo de factores



Figura 2. Costra necrótica de bordes bien definidos de forma irregular con eritema perilesional de 1.5 cm en su eje más largo.

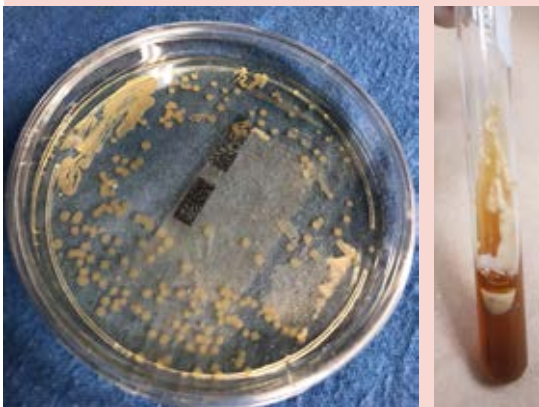


Figura 3. Cultivo de secreción de herida en agar Sabouraud que desarrolló colonias blanco-amarillentas a las cuatro semanas de su inoculación.

patógenos y de hospedadores que interactúan; éstos incluyen el tamaño del inóculo, la cepa

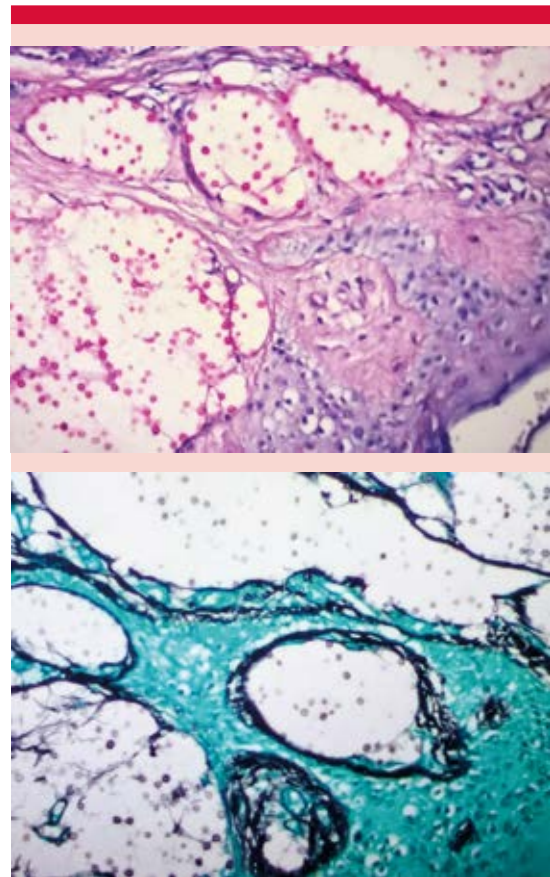


Figura 4. Biopsia de piel teñida con PAS en la que se observan múltiples esporas con una cápsula gruesa en la dermis superficial y profunda (20x).

criptocócica y la susceptibilidad o resistencia innata (antecedentes genéticos) del huésped.^{7,8}

La criptococosis tiene distribución mundial; la gran mayoría de los pacientes tiene afectación inmunológica que se ha vinculado con SIDA, seguida de otras condiciones, como pacientes tratados de manera prolongada con glucocorticoides, los que reciben trasplante de órganos o que padecen un proceso neoplásico maligno; además, se ha relacionado con enfermedades del hígado y sarcoidosis en menor frecuencia. *C. gatti* es un patógeno endémico en los trópi-

cos y subtrópicos, que también ha provocado brotes y, a diferencia de *C. neoformans*, que típicamente causa enfermedad en pacientes con inmunidad celular afectada;^{9,10} sin embargo, se ha formulado la hipótesis de que algunos pacientes pueden tener defectos subclínicos en la inmunidad.^{11,12} La linfopenia idiopática de CD4+ en ausencia de infección por VIH es un factor de riesgo relacionado de criptococosis debida a ambos tipos.¹³⁻¹⁵

Su introducción se realiza fundamentalmente por la vía respiratoria y más raramente por el aparato gastrointestinal y la piel, por inoculación directa. Una vez dentro del huésped la levadura puede variar la composición y el tamaño de la cápsula para aumentar sus posibilidades de resistir o evadir los mecanismos de defensa del huésped, ya que conforman el principal factor de virulencia.¹ El periodo de incubación de la infección por *C. gattii* en humanos es incierto porque en un estudio se reveló que el tiempo medio para la manifestación clínica es de seis a siete meses, mientras que otros informes han descrito pacientes que manifestaron infección 13 y 36 meses después de la exposición.¹⁶⁻¹⁹

La criptococosis es causa de neumonía en la mayoría de los casos, pero también se informan criptococomas pulmonares y puede diseminarse por vía hematógena (10%) a otros órganos, principalmente al sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas que sobrevienen en infección pulmonar incluyen tos, disnea y dolor torácico como los síntomas más comunes, pero los nódulos pulmonares o los criptococomas observados en la radiografía de tórax también pueden ser asintomáticos. Las lesiones muy grandes son típicas de la enfermedad debida a *C. gattii*. El síndrome de Pancoast se ha relacionado con la afectación del lóbulo superior derecho por un criptococoma de grandes dimensiones, simulando un proceso maligno de pulmón.²⁰ Es frecuente que cuando se diagnostica ya esté

diseminado y además existen datos de meningitis incluso en 60-70% de los pacientes. Al igual que con *C. neoformans*, los pacientes infectados por VIH con infección por *C. gattii* tienen meningoencefalitis (hasta 97% de los casos).¹ La meningitis se inicia insidiosamente; la cefalea y la rigidez del cuello son síntomas neurológicos comunes en el momento del diagnóstico. Otros déficits neurológicos que pueden estar presentes o evolucionan durante el curso de la enfermedad incluyen convulsiones, déficits nerviosos craneales, vértigo, debilidad focal de las extremidades, confusión y cambio de personalidad. También puede haber afectación del sistema óseo. Los síntomas generales son inespecíficos, como fiebre, escalofríos y pérdida de peso, pero estos síntomas afectan a 17-47% de los pacientes.^{21,22} También puede haber afectación en la piel, los tejidos blandos, los huesos, las articulaciones, la médula ósea, la laringe y los ganglios linfáticos. Otros órganos que pueden estar implicados son el riñón, el hígado y el aparato genitourinario. Las manifestaciones de aumento de la presión intracraneal incluyen cefalea intensa, papiledema, pérdida de la visión, pérdida de la audición, otros déficits neurológicos y muerte, presumiblemente por isquemia cerebral.

Criptococosis cutánea

La infección cutánea es la tercera manifestación clínica de la enfermedad. Por su inicio se divide en primaria y secundaria y su manifestación puede ser extremadamente variable. Cursa por lo general de forma simultánea con una infección sistémica y precedida por una infección respiratoria, pero existen casos que se han diagnosticado sin una lesión pulmonar preexistente.²³ Las lesiones cutáneas ocurren por inoculación directa (debido a un traumatismo principalmente) que crecen lentamente con contornos a menudo fijos, ocasionalmente fluctuantes, semejantes al eritema nudoso. Los nódulos cutáneos ulcerativos de color rojo-azulado que aparecen

posteriormente pueden mostrar configuraciones muy variadas y tener aspecto acneiforme, como pápulas y pústulas o abscesos subcutáneos con superficies irregulares y granulomatosas con ulceración, y a la palpación con infiltración e induración. Las úlceras pueden ser solitarias o múltiples. Las lesiones en las mucosas no se consideran sitios primarios de inoculación, a menos que exista linfadenopatía regional, pero es factible la diseminación hematógena o extensión de una lesión cutánea. Las lesiones mucosas oronasales son nodulares, granulomatosas o úlceras superficiales.²⁴

Las principales diferencias entre la manifestación primaria y secundaria son las siguientes: complejo primario similar a esporotricosis con linfangitis y adenopatías, puede cubrirse con costra o características verrugosas en el sitio de traumatismo localizado en áreas expuestas; mientras que las lesiones pápulo-acneiformes, algunas ulceradas en el centro más características del complejo secundario, pueden manifestarse también en forma de nódulos con actividad osteolítica, abscesos, úlceras o placas verrugosas, localizadas en la cara (cerca de orificios naturales), el cuello y las extremidades inferiores (diseminada).¹⁵

Ante cualquier paciente con detección positiva de antígeno de criptococo o hallazgo de levaduras encapsuladas en examen directo, histología o aislamiento de *C. neoformans*, se recomienda que de manera inmediata se tomen muestras para examen directo y cultivo de líquido cefalorraquídeo, sangre, orina y títulos séricos para evaluar la gravedad de la infección y optimizar la inducción del tratamiento. Su identificación en el laboratorio clínico comienza con el aislamiento de una levadura encapsulada con ureasa positiva en una variedad de agares (Sabouraud) que generalmente se vuelven visibles a las 48 horas; crecen a temperatura de 25-37°C y se ven colonias levaduriformes,

blancas-amarillentas o marrón claro. La forma de levadura de *Cryptococcus* puede identificarse en muestras histopatológicas utilizando tinción con metenamina de plata (Grocott) o Fontana-Masson. La cápsula de polisacáridos que rodea *C. neoformans* y *C. gattii* puede visualizarse en una suspensión de tinta china donde se observan levaduras que varían su tamaño entre 4 y 25 micras, rodeadas cada una por una cápsula mucoide que no se tiñe.²⁵⁻²⁷ Puede hacerse la detección cuantitativa de antígeno de criptococo de la cápsula de polisacáridos. Para distinguir *C. neoformans* de *C. gattii* podemos basarnos en las características de crecimiento en agar canavanina-glicina-bromotimol azul (CGB) o mediante pruebas moleculares.²⁸

Se requiere un tratamiento prolongado con antifúngicos que consiste en tres fases: de inducción, de consolidación y de mantenimiento.

Fase de inducción. La terapia sugerida consiste en administrar anfotericina B liposomal (3 a 4 mg/kg por vía intravenosa cada 24 horas) o complejo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg por vía intravenosa por día) más flucitosina que debe administrarse a dosis de 100 mg/kg/día por vía oral en cuatro dosis divididas (con ajuste según la función renal) durante al menos dos semanas. La combinación de estos medicamentos proporciona mayor actividad fungicida temprana que la anfotericina B sola y, además, permite la reducción de su dosis, lo que disminuye su toxicidad y los efectos adversos que éste llegue a ocasionar.

Fase de consolidación. Fluconazol 400 a 800 mg/día por vía oral (6 a 12 mg/kg) durante ocho semanas.

Fase de mantenimiento. Fluconazol a dosis de 200 a 400 mg/día por vía oral durante un año después del diagnóstico. Se puede justificar un tratamiento más prolongado para los pacientes

que reciben dosis muy altas de agentes inmunosupresores, determinando la duración según cada caso.²⁹⁻³¹

En lesiones cutáneas aisladas. Fluconazol en monoterapia a dosis de 800-1200 mg/día durante 10 a 12 semanas con controles de transaminasas. Existe el reporte de complementar con escisión quirúrgica la lesión delimitada. Los pacientes con enfermedad diseminada deben tratarse con los mismos regímenes antimicóticos que los prescritos para tratar la afección del sistema nervioso central, incluso en el contexto de hallazgos normales en el examen del líquido cefalorraquídeo. Aunque las formulaciones lipídicas de la anfotericina B son menos tóxicas que la anfotericina B convencional (desoxicolato), la vigilancia de la función renal debe ser igual, con control diario de los recuentos sanguíneos y la química. La atención cuidadosa de las concentraciones de flucitosina sérica también se justifica para evitar la toxicidad de la médula ósea, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.^{32,33}

Se han postulado dos factores de predicción de mortalidad: el recuento de CD4 < 50 cel/L y el antecedente de candidiasis oral antes de iniciar las TARV. El aumento temprano de la presión intracraneal fue indicador de mal pronóstico, se relacionó con hallazgos neurológicos anormales y secuelas neurológicas, muerte o ambas después de 12 meses.³⁴

Se dispone de pocos estudios en México sobre criptococosis; sin embargo, en los realizados se corroboró que a diferencia de otros países, el complejo *C. neoformans/C. gatti* muestra una evidente diversidad en serotipos. En un estudio descriptivo realizado en la Ciudad de México en 2014 se analizaron 150 casos, de los que 118 correspondieron a hombres y 32 a mujeres (proporción 4:1); 60% de los casos estuvieron entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. La historia clínica de los pacientes demostró que

119 (79%) padecían SIDA, 13 (9%) tenían como enfermedades de base alguna de las siguientes: tuberculosis pulmonar y meníngea, cirrosis, toxoplasmosis, diabetes mellitus o bicitopenia; mientras que en 18 sujetos (12%) no se refirió ningún factor de oportunismo, fue predominante el aislamiento de *C. gattii*. El 97% de los aislamientos provinieron de pacientes con cuadro clínico meningoencefálico y se obtuvieron a partir de la siembra de líquido cefalorraquídeo en agar dextrosa Sabouraud. En agar CGB, 139 (93%) de los aislamientos se identificaron como *C. neoformans* y 11 (7%) como *C. gattii*.⁵ En conclusión, se obtuvo que en México existe predominio de *C. neoformans* sobre *C. gattii*, el serotipo A fue el subtipo serológico preponderante; sin embargo, en la frecuencia encontrada entre los serotipos B, D y AD no se observa diferencia significativa, por lo que los cinco serotipos están distribuidos, independientemente de las condiciones climáticas prevalentes; en otras palabras, la idea de que los serotipos tenían asociación estrecha con la situación geográfica (serotipos B/C con regiones de climas lluviosos tropicales y serotipo D con zonas de clima oceánico templado) va cayendo en desuso. Lo anterior demuestra que la incidencia de algún serotipo en un lugar se debe a factores ambientales, pero no relacionados con el tipo de clima.³⁵

La criptococosis es una infección oportunista común en pacientes con VIH/SIDA, particularmente cuando el recuento de CD4+ es < 100 células/μL; de hecho, es la infección fúngica diseminada más frecuente en estos casos debido a su disfunción inmunitaria celular, incluso cuando se identifica extrapulmonar (4.3% de los casos) se considera una infección que define SIDA y afecta con mayor frecuencia la piel, la próstata y los ojos; es la cuarta infección oportunista más común en pacientes con SIDA. Aproximadamente 6 a 10% de los pacientes con SIDA en la era de terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) en Estados Unidos y Europa fueron

diagnosticados con criptococosis.¹ La terapia se vio dramáticamente alterada con la introducción de medicamentos antirretrovirales en 1987 y revolucionó con terapia antirretroviral combinada en 1996. En los tres años posteriores a la introducción de la terapia antirretroviral, la mortalidad y las hospitalizaciones disminuyeron 60 a 80%, con reducción también del número de casos de criptococosis, pero esta infección sigue siendo una enfermedad relativamente frecuente; de hecho, se ha estimado que hay aproximadamente un millón de nuevos casos de criptococosis en el mundo cada año, con más de 600,000 muertes.³⁶ Se han descrito algunos pacientes VIH negativos con meningitis criptocócica que tenían autoanticuerpos del factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF) y posteriormente padecieron proteinosis alveolar pulmonar. Un estudio posterior encontró relación entre los autoanticuerpos anti-GM-CSF y la infección por *C. gatti* del sistema nervioso central. GM-CSF regula la función de los fagocitos y los macrófagos alveolares pulmonares, que son importantes para el control de *Cryptococcus*.³⁷ A pesar de la ausencia de curación, la historia natural de la enfermedad cambió radicalmente y los pacientes con infección por VIH sin otras comorbilidades significativas que reciben el tratamiento adecuado pueden esperar tener una esperanza de vida igual a la de la población general.

La manifestación atípica de infección por criptococo en nuestro paciente va de la mano con su sistema inmunológico deprimido. Durante la revisión del tema encontramos reportes de algunos casos en los que primero se identificó infección cutánea por inoculación directa y en un periodo aproximado de dos a tres meses iniciaron con datos clínicos neurológicos y respiratorios, que fueron el principal motivo de asistencia a valoración médica.^{38,39} También se han identificado casos de criptococosis concomitante con sarcoma de Kaposi, encontrándose

en sus principales diagnósticos diferenciales al igual esporotricosis, molusco contagioso, pioderma gangrenoso, celulitis bacteriana, tuberculosis cutánea, herpes simple, histoplasmosis, coccidioidomicosis, cromoblastomicosis y carcinoma epidermoide.^{23,24} Llama la atención que además de la afectación inmunológica que tenía la mayoría de los casos comunicados, el tabaquismo también es un factor que comúnmente se ha identificado en los pacientes con criptococosis, pero no se considera factor de riesgo de contraer la infección. A pesar de no contar con cultivo ni biopsia de las lesiones encontradas en las caras anterior y posterior del tronco, fueron sumamente sugerentes de criptococosis cutánea secundaria, porque se observó gran actividad por *Cryptococcus*.

Agradecimiento

Dra. María de la Paz Espinoza Benítez, médico patólogo del Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega y al departamento de Bacteriología.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Cerdeira C, Arenas R, Moreno-Coutino G. Micosis sistémicas en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida. Elsevier 2011.
2. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. Pubmed, Fungal Genet Biol 2015;78:16.
3. Ellis D, Pfeiffer T. Cryptococcosis and the ecology of *Cryptococcus neoformans*. Jpn J Med Mycol 1995;35:111.
4. Hamann ID, Gillespie RJ, Ferguson JK. Primary cryptococcal cellulitis caused by *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in an immunocompetent host. Australas J Dermatol 1997;38(1):29.
5. Castañón-Olivares LR, Martínez MK, Bermúdez-Cruz RM, et al. Genotyping of Mexican *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* isolates by PCR-fingerprinting. Med Mycol 2009;47:713-721.
6. Eisenman HC, Casadevall A, McClelland EE. New insights on the pathogenesis of invasive *Cryptococcus neoformans* infection. Curr Infect Dis Rep 2007;9(6):457.

7. Polacheck I, Platt Y, Aronovitch J. Catecholamines and virulence of *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 1990;58(9):2919.
8. Kwon-Chung KJ, Rhodes JC. Encapsulation and melanin formation as indicators of virulence in *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 1986;51(1):218.
9. Spec A, Raval K, Powderly WG. End-stage is a strong predictor of early mortality in cryptococosis. Open Forum Infect Dis 2016;3(1):ofv197.
10. Harris J, Lockhart S, Chiller T. *Cryptococcus gattii*: where do we go from here? Med Mycol 2012 Feb;50(2):113-29.
11. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. Clin Infect Dis 1995;21(1):28.
12. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. Clin Infect Dis 2000;31(2):499.
13. Phillips P, Galanis E, MacDougall L, et al. Longitudinal clinical findings and outcome among patients with *Cryptococcus gattii* infection in British Columbia. Clin Infect Dis 2015;60(9):1368.
14. Forrest GN, Bhalla P, DeBess EE, et al. *Cryptococcus gattii* infection in solid organ transplant recipients: description of Oregon outbreak cases. Transpl Infect Dis 2015;17(3):467.
15. Zonios DI, Falloon J, Huang CY, Chaitt D, et al. Cryptococcosis and idiopathic CD4 lymphocytopenia. Medicine (Baltimore) 2007;86(2):78.
16. Charlier C, Nielsen K, Daou S, et al. Evidence of a role for monocytes in dissemination and brain invasion by *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 2009 Jan;77(1):120-7.
17. Oliveira DL, Freire-de-Lima CG, Nosanchuk JD, Et al. Extracellular vesicles from *Cryptococcus neoformans* modulate macrophage functions. Infect Immun 2010 Apr;78(4):1601-9.
18. MacDougall L, Fyfe M. Emergence of *Cryptococcus gattii* in a novel environment provides clues to its incubation period. J Clin Microbiol 2006;44(5):1851.
19. Johansson KA, Huston SM, Mody CH, et al. *Cryptococcus gattii* pneumonia. CMAJ 2012;184(12):1387.
20. Mitchell DH, Sorrell TC. Pancytopenia's syndrome due to pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. Clin Infect Dis 1992;14(5):1142.
21. Chen SC, Slavin MA, Heath CH, et al. Clinical manifestations of *Cryptococcus gattii* infection: determinants of neurological sequelae and death. Clin Infect Dis 2012;55(6):789.
22. Lizarazo J, Escandón P, Agudelo CI, et al. Retrospective study of the epidemiology and clinical manifestations of *Cryptococcus gattii* infections in Colombia from 1997-2011. PLoS Negl Trop Dis 2014;8(11):e3272.
23. Neuville S, Dromer F, Morin O, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. Clin Infect Dis 2003;36:337-47.
24. Severo LC, Zardo IB, Londero AT. Cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. Rev Iberoam Micol 2001;18:200-1.
25. Arenas R. Micología médica ilustrada. 4ª ed. México: Interamericana/McGrawHill; 2011.
26. Tang HJ, Liu YC, Yen MY, Chen YS, Wann SR, Lin HH, et al. Opportunistic infections in adults with acquired immunodeficiency syndrome: a comparison of clinical and autopsy findings. J Microbiol Immunol Infect 2006;39:310-5.
27. Musial CE, Cockerill III FR, Roberts GD. Fungal infections of the immunocompromised host: clinical and laboratory aspects. Clin Microbiol Rev 1988;1:349-64.
28. Sorrell TC. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. Med Mycol 2001;39(2):155.
29. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Pautas de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad criptocócica: actualización de 2010 de la sociedad de enfermedades infecciosas de los Estados Unidos. Clin Infect Dis 2010;50(3):291.
30. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Terapias antimicóticas combinadas para la meningitis criptocócica asociada al VIH: un ensayo aleatorizado. Lanceta 2004;363(9423):1764.
31. Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, et al. Paradoxical immune responses in non-HIV cryptococcal meningitis. PLoS Pathog 2015;11(5):e1004884.
32. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28:110-21.
33. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2006;42:1639-46.
34. Chen SC, Korman TM, Slavin MA, et al. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*. Clin Infect Dis 2013;57(4):543.
35. López-Martínez R, Córdova-Martínez E, Bazán-Mora E, et al. Frecuencia de serotipos de *Cryptococcus neoformans/C. gattii* en México. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2014;61(2):125-128.
36. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985;103(4):533.
37. Rosen LB, Freeman AF, Yang LM, et al. Anti-GM-CSF autoantibodies in patients with cryptococcal meningitis. J Immunol 2013 Apr;190(8):3959-66. Epub 2013 Mar 18.
38. Padilla Desgarennes MC, Navarrete Franco G, Pérez Cortés S, et al. Criptococosis diseminada asociada a VIH. Dermatol Rev Mex 2012;56 (2):126-131.
39. Rodríguez M, Urra N, Arronte ME, et al. Infección por criptococos en el VIH-Sida. Rev Ciencias Médicas 2017;21.